

17. november 2023

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Tapentadol "Krka", depottabletter**

**0. D.SP.NR.**

32040

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Tapentadol "Krka"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

*Tapentadol "Krka" 50 mg depottabletter*

Hver depottablet indeholder tapentadolmaleathemihydrat svarende til 50 mg tapentadol.

*Tapentadol "Krka" 100 mg depottabletter*

Hver depottablet indeholder tapentadolmaleathemihydrat svarende til 100 mg tapentadol.

*Tapentadol "Krka" 150 mg depottabletter*

Hver depottablet indeholder tapentadolmaleathemihydrat svarende til 150 mg tapentadol.

*Tapentadol "Krka" 200 mg depottabletter*

Hver depottablet indeholder tapentadolmaleathemihydrat svarende til 200 mg tapentadol.

*Tapentadol "Krka" 250 mg depottabletter*

Hver depottablet indeholder tapentadolmaleathemihydrat svarende til 250 mg tapentadol.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på: lactosemonohydrat

*Tapentadol "Krka" 50 mg depottabletter*

Hver depottablet indeholder 3,3 mg lactose.

*Tapentadol "Krka" 100 mg depottabletter*

Hver depottablet indeholder 3,3 mg lactose.

*Tapentadol "Krka" 150 mg depottabletter*

Hver depottablet indeholder 3,3 mg lactose.

*Tapentadol "Krka" 200 mg depottabletter*

Hver depottablet indeholder 5,1 mg lactose.

*Tapentadol "Krka" 250 mg depottabletter*

Hver depottablet indeholder 5,1 mg lactose.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Depottabletter

*Tapentadol "Krka" 50 mg depottabletter*

Hvide eller råhvide, ovale, bikonvekse, filmovertrukne tabletter mærket med T1 på den ene side af tabletten.

Tabletdimensioner: Ca. 16 mm × 8,5 mm.

*Tapentadol "Krka" 100 mg depottabletter*

Svagt brunlig-gule, ovale, bikonvekse, filmovertrukne tabletter mærket med T2 på den ene side af tabletten.

Tabletdimensioner: Ca. 16 mm × 8,5 mm.

*Tapentadol "Krka" 150 mg depottabletter*

Svagt lyserøde, ovale, bikonvekse, filmovertrukne tabletter mærket med T3 på den ene side af tabletten.

Tabletdimensioner: Ca. 16 mm × 8,5 mm.

*Tapentadol "Krka" 200 mg depottabletter*

Svagt brunlig-orange, ovale, bikonvekse, filmovertrukne tabletter mærket med T4 på den ene side af tabletten.

Tabletdimensioner: Ca. 18 mm × 8 mm.

*Tapentadol "Krka" 250 mg depottabletter*

Lyserøde, ovale, bikonvekse, filmovertrukne tabletter mærket med T5 på den ene side af tabletten.

Tabletdimensioner: Ca. 18 mm × 8 mm.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Tapentadol "Krka" er indiceret til lindring af svære, kroniske smerter hos voksne, som kun kan behandles tilstrækkeligt med opioide analgetika.

**4.2** **Dosering og administration**

Dosering

Doseringen skal tilpasses den enkelte patient afhængigt af smerternes intensitet, erfaringer med tidligere behandling og muligheden for monitorering af patienten.

Tapentadol "Krka" skal tages to gange dagligt, cirka hver 12. time.

*Initiering af behandlingen*

Initiering af behandlingen hos patienter, der ikke tager opioide analgetika:

Patienterne bør starte behandlingen med enkeltdoser på 50 mg tapentadol som depottabletter, der skal tages to gange dagligt.

*Initiering af behandlingen hos patienter, der er i behandling med opioide analgetika*

Ved skift fra opioider til Tapentadol "Krka" skal der ved valg af initialdosis tages højde for det tidligere lægemiddels egenskaber og anvendelse samt den gennemsnitlige døgndosis. Der kan være behov for højere initialdoser af Tapentadol "Krka" hos patienter, der allerede tager opioider, end hos patienter, der ikke har taget opioider, før de begynder på behandlingen med Tapentadol "Krka".

*Titrering og vedligeholdelse*

Efter initiering af behandlingen skal dosis titreres individuelt til et niveau, der giver tilstrækkelig analgesi med et minimum af bivirkninger. Patienten skal følges tæt af den behandlende læge.

Erfaring fra kliniske studier har vist, at de fleste patienter opnåede tilstrækkelig smertekontrol med et titreringsforløb, hvor dosis blev øget hver 3. dag med 50 mg tapentadol depottablet to gange dagligt.

Totale døgndoser af Tapentadol "Krka" over 500 mg tapentadol er endnu ikke blevet undersøgt og bør derfor ikke anvendes.

*Seponering af behandlingen*

Der kan opstå seponeringssymptomer efter brat afbrydelse af behandling med tapentadol (se pkt. 4.8). Når patienten ikke længere har behov for behandling med tapentadol, er det tilrådeligt med en gradvis nedtrapning af dosis for at forebygge seponeringssymptomer.

*Nedsat nyrefunktion*

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion (se pkt. 5.2).

Der er ikke udført kontrollerede effektstudier med Tapentadol "Krka" hos patienter med svært nedsat nyrefunktion, og lægemidlet bør derfor ikke anvendes til denne population (se pkt. 4.4 og 5.2).

*Nedsat leverfunktion*

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med let nedsat leverfunktion (se pkt. 5.2).

Tapentadol "Krka" bør anvendes med forsigtighed til patienter med moderat nedsat leverfunktion.Behandling af denne patientpopulation bør indledes med den lavest tilgængelige styrke, dvs. 50 mg tapentadol som depottabletter, som højst må tages en gang i døgnet. Ved start af behandlingen bør der ikke anvendes højere doser end 50 mg tapentadol som depottabletter. Den videre behandling bør afspejle vedligeholdelse af analgesi med acceptabel tolerabilitet (se pkt. 4.4 og 5.2).

Tapentadol "Krka" er ikke undersøgt hos patienter med svært nedsat leverfunktion, og lægemidlet bør derfor ikke anvendes til denne population (se pkt. 4.4 og 5.2).

*Ældre*

Generelt er det ikke nødvendigt at tilpasse dosis hos ældre patienter. Ældre patienter er dog mere tilbøjelige til at have nedsat nyre- og leverfunktion, og doseringen bør fastsættes omhyggeligt i henhold til anbefalingerne (se pkt. 4.2 og 5.2).

*Pædiatriske population*

Tapentadol "Krkas" sikkerhed og virkning hos børn og unge under 18 år er endnu ikke klarlagt. Tapentadol "Krka" bør derfor ikke anvendes hos denne population.

Administration

Tapentadol "Krka" skal sluges hele, og de må ikke deles eller tygges, for at sikre, at egenskaberne ved depottabletterne bevares. Tapentadol "Krka" bør tages med en tilstrækkelig mængde væske. Tapentadol "Krka" kan tages med eller uden mad.

Tapentadol-tablettens skal (matrix) vil muligvis ikke blive fordøjet fuldstændigt og vil derfor kunne ses i patientens afføring. Dette har imidlertid ingen klinisk relevans, da det aktive stof i tabletten allerede er blevet absorberet.

**4.3 Kontraindikationer**

Tapentadol "Krka" er kontraindiceret

* ved overfølsomhed over for tapentadol eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1
* i situationer, hvor aktive stoffer med agonistisk virkning på µ-opioidreceptorer er kontraindiceret, dvs. hos patienter med betydelig respirationsdepression (i omgivelser uden monitorering eller ved fravær af genoplivningsudstyr), og patienter med akut eller svær astmatisk bronkitis eller hyperkapni
* ved mistanke om eller diagnosticeret paralytisk ileus
* ved akut forgiftning med alkohol, hypnotika, analgetika med central virkning eller psykofarmaka (se pkt. 4.5)

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

*Tolerance og Opioid Use Disorder (misbrug og afhængighed)*

Tolerance, fysisk og psykologisk afhængighed og Opioid Use Disorder (OUD) kan udvikles ved gentagen administration af opioider. Misbrug eller bevidst forkert brug af opioider kan resultere i overdosering og/eller dødsfald. Risikoen for at udvikle OUD er forøget hos patienter med en personlig eller familiær anamnese (forældre eller søskende) med misbrugsrelaterede lidelser (herunder alkoholmisbrug), hos nuværende tobaksrygere eller hos patienter med en personlig anamnese med andre psykiske sygdomme (f.eks. svær depression, angst og personlighedsforstyrrelser).

Patienter bør monitoreres for tegn på lægemiddelsøgende adfærd (f.eks. beder om ny recept for tidligt). Dette omfatter gennemgang af samtidige opioider og psykoaktive stoffer (som benzodiazepiner). For patienter med tegn og symptomer på OUD bør konsultation med en afhængighedsspecialist overvejes.

*Risiko forbundet med samtidig brug af sedativa såsom benzodiazepiner eller lignende lægemidler*

Samtidig brug af Tapentadol "Krka" og sedativa, såsom benzodiazepiner eller lignende lægemidler, kan føre til sedation, respirationsdepression, koma og dødsfald. På grund af disse risici bør samtidig ordination af sedativa forbeholdes patienter, som ikke har alternative behandlingsmuligheder. Hvis det besluttes at ordinere Tapentadol "Krka" samtidig med sedativa, bør en reduktion af dosen for et eller begge lægemidler overvejes, og varigheden af den samtidige behandling skal være så kort som muligt.

Patienterne skal overvåges nøje for tegn og symptomer på respirationsdepression og sedation. I denne henseende anbefales det på det kraftigste at informere patienter og omsorgspersoner om at være opmærksomme på disse symptomer (se pkt. 4.5).

*Respirationsdepression*

Tapentadol "Krka" kan give dosisrelateret respirationsdepression i høje doser eller hos patienter, der er særlig følsomme over for µ‑opioidagonister. Derfor skal Tapentadol "Krka" anvendes med forsigtighed til patienter med nedsat åndedrætsfunktion. Andre former for analgetika end µ-opioidagonister bør overvejes, og Tapentadol "Krka" må kun anvendes under tæt lægetilsyn og i den laveste virksomme dosis hos disse patienter. I tilfælde af respirationsdepression skal det behandles som alle andre tilfælde af respirationsdepression, der skyldes en µ-opioidagonist (se pkt. 4.9).

*Kranietraume og forhøjet intrakranielt tryk*

Tapentadol "Krka" må ikke anvendes til patienter, som kan være særligt følsomme over for de intrakranielle virkninger af CO2-retention, f.eks. patienter med dokumenteret øget intrakranielt tryk, nedsat bevidsthedsniveau eller koma. Analgetika med agonistisk påvirkning af µ-opioidreceptorer kan skjule det kliniske forløb hos patienter med kranietraumer. Tapentadol "Krka" bør anvendes med forsigtighed til patienter med kranietraumer og hjernetumorer.

*Krampeanfald*

Tapentadol "Krka" er ikke evalueret systematisk hos patienter med krampeanfald, og disse patienter var ekskluderet fra kliniske studier. Som andre analgetika med µ-opioidagonistisk virkning bør Tapentadol "Krka" ikke anvendes til patienter med krampeanfald i anamnesen eller lidelser, der indebærer en risiko for krampeanfald. Tapentadol kan tillige forøge risikoen for krampeanfald hos patienter, som tager andre lægemidler, som sænker krampetærsklen (se pkt. 4.5).

*Nedsat nyrefunktion*

Der er ikke udført kontrollerede effektstudier med tapentadol hos patienter med svært nedsat nyrefunktion, og lægemidlet bør derfor ikke anvendes til denne population (se pkt. 4.2 og 5.2).

*Nedsat leverfunktion*

Studiepersoner med let og moderat nedsat leverfunktion viste henholdsvis 2 gange og 4,5 gange stigning i systemisk eksponering sammenlignet med personer med normal leverfunktion. Tapentadol "Krka" bør anvendes med forsigtighed til patienter med moderat nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2 og 5.2), særlig ved initiering af behandlingen.

Tapentadol "Krka" er ikke undersøgt hos patienter med svært nedsat leverfunktion, og lægemidlet bør derfor ikke anvendes til denne population (se pkt. 4.2 og 5.2).

*Anvendelse ved sygdom i pankreas/galdeveje*

Aktive stoffer med µ-opioidagonistisk virkning kan give spasmer i sphincter Oddi. Tapentadol "Krka" bør anvendes med forsigtighed til patienter med sygdom i galdevejene herunder akut pankreatitis.

*Søvnrelaterede vejrtrækningsforstyrrelser*

Opioider kan forårsage søvnrelaterede vejrtrækningsforstyrrelser, herunder central søvnapnø (CSA) og søvnrelateret hypoxæmi. Brug af opioider øger dosisafhængigt risikoen for CSA. Overvej at sænke den totale opioiddosis hos patienter med CSA.

Blandede opioidagonister/-antagonister

Der bør udvises forsigtighed ved kombination af Tapentadol "Krka" og blandede µ‑opioidagonister/-antagonister (som pentazocin, nalbuphin) eller partielle µ‑opioidagonister (som buprenorphin). Hos patienter, der får vedligeholdelsesdoser af buprenorphin til behandling af opioidafhængighed, bør andre behandlingsmuligheder overvejes (som f.eks. midlertidig seponering af buprenorphin), hvis der opstår behov for administration af rene µ-opioidagonister (som tapentadol) ved akutte smerter. Der foreligger rapporter om behov for øget dosering af rene µ-opioidagonister efter kombination med buprenorphin, og patienten skal monitoreres nøje for bivirkninger såsom respirationsdepression.

Tapentadol "Krka" indeholder lactose. Bør ikke anvendes til patienter med hereditær galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

*Centralt virkende lægemidler/hæmmere af centralnervesystemet (CNS), inklusive alkohol og CNS dæmpende euforiserende lægemidler*

Samtidig brug af Tapentadol "Krka" og sedativa, såsom benzodiazepiner eller andre respirations- eller CNS-hæmmende lægemidler (andre opioider, antitussiva eller substitutionsbehandlinger, barbiturater, antipsykotika, H1-antihistaminer, alkohol), øger risikoen for sedation, respirationsdepression, koma og dødsfald på grund af den additive CNS-hæmmende virkning. Når en kombinationsbehandling med Tapentadol "Krka" og et respirations- eller CNS-hæmmende lægemiddel tages i betragtning, bør reduktion af dosis for et eller begge lægemidler overvejes og varigheden af samtidig brug bør begrænses (se pkt. 4.4).

Samtidig brug af opioider og gabapentinoider (gabapentin og pregabalin) øger risikoen for opioidoverdosering, respirationsdepression og død.

*Blandede opioidagonister/-antagonister*

Forsigtighed tilrådes ved kombination af Tapentadol "Krka" med blandede µ‑opioid­agonister/‑antagonister (som pentazocin, nalbuphin) eller partielle µ‑opioidagonister (som buprenorphin) (se også pkt. 4.4).

Tapentadol "Krka" kan forårsage kramper og øge potentialet for selektive serotonin­genoptagshæmmere (SSRI), serotonin-noradrenalingenoptagshæmmere (SNRI), tricykliske antidepressiva, antipsykotika og andre krampetærskelsænkende lægemidler til at forårsage kramper.

Tilfælde af serotoninsyndrom er rapporteret, tidsmæssigt sammenfaldende med terapeutisk brug af tapentadol kombineret med et serotonergt lægemiddel såsom selektive serotoningenoptagshæmmere (SSRI), serotonin-noradrenalingenoptagshæmmere (SNRI) og tricykliske antidepressiva.

Serotoninsyndrom er sandsynligt, når en af følgende er observeret:

* Spontan klonus
* Inducerbar eller okulær klonus med agitation eller diaforese
* Tremor og hyperrefleksi
* Hypertoni og kropstemperatur > 38 °C samt inducerbar okulær klonus.

Seponering af det serotonerge lægemiddel giver normalt en hurtig forbedring. Behandling vil afhænge af arten og sværhedsgraden af symptomerne.

Den vigtigste eliminationsvej for tapentadol er konjugering med glucoronsyre via uridin diphosphat transferase (UGT) primært isoformerne UGT1A6, UGT1A9 og UGT2B7. Derfor kan samtidig behandling med stærke inhibitorer af disse isoenzymer (f.eks. ketoconazol, fluconazol, meclofenaminsyre) føre til øget systemisk eksponering af tapentadol (se pkt. 5.2).

For patienter i behandling med tapentadol bør der udvises forsigtighed, hvis der samtidig startes eller stoppes indtagning af stærkt enzyminducerende stoffer (f.eks. rifampicin, phenobarbital, perikon (hypericum perforatum)), da det kan forårsage henholdsvis nedsat effekt eller risiko for bivirkninger.

Behandling med Tapentadol "Krka" bør undgås hos patienter, som får MAO-hæmmere (monoaminooxidasehæmmere), eller som har anvendt disse midler i løbet af de seneste 14 dage, på grund af potentielle additive virkninger på koncentrationen af noradrenalin i synapserne, hvilket kan føre til kardiovaskulære bivirkninger, såsom hypertensiv krise.

**4.6** **Fertilitet, graviditet og amning**

*Graviditet*

Der er meget begrænsede data fra anvendelse af tapentadol til gravide kvinder.

Dyrestudier har ikke vist teratogene virkninger. Der blev dog observeret sen udvikling og embryotoksicitet i doser, der resulterede i overeksponering (påvirkning af centralnervesystemet relateret til µ-opioider ved doser, der oversteg det terapeutiske interval). Virkning på den postnatale udvikling blev tidligere observeret i moderens NOAEL (No Observable Adverse Effect Level) (se pkt. 5.3).

Tapentadol ”Krka” bør kun anvendes under graviditet, hvis den potentielle risiko for fostret opvejes af de potentielle fordele. Ved langvarig brug af opioider under graviditet vil fosteret også blive eksponeret. Dette kan føre til, at det nyfødte barn udvikler neonatalt abstinenssyndrom (NAS). Neonatalt abstinenssyndrom kan være livstruende, hvis det ikke opdages og behandles. En antidot til det nyfødte barn skal være let tilgængelig.

*Fødselsveer og fødsel*

Tapentadols påvirkning af veer og fødsel hos mennesker kendes ikke. Tapentadol "Krka" bør ikke anvendes til kvinder med fødselsveer og umiddelbart før en fødsel. På grund af tapentadols µ-opioidagonistiske virkning skal nyfødte børn af mødre, som er blevet behandlet med tapentadol, monitoreres for respirationsdepression.

*Amning*

Det er ukendt, om tapentadol udskilles i human mælk. I et studie med rotteunger, som diede hos moderdyr behandlet med tapentadol, blev det konkluderet, at tapentadol udskilles i mælken (se pkt. 5.3). Det kan derfor ikke udelukkes, at der foreligger en risiko for det ammede barn. Tapentadol "Krka" bør ikke anvendes under amning.

*Fertilitet*

Der foreligger ingen tilgængelige humane data for Tapentadol ”Krka”s påvirkning af fertiliteten. I et studie af fertilitets- og tidlig embryonal udvikling blev der ikke observeret påvirkning af reproduktive parametre hos han- eller hunrotter (se pkt. 5.3).

**4.7** **Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Mærkning.

Tapentadol "Krka" kan påvirke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner i væsentlig grad, eftersom det nedsætter funktionen af centralnervesystemet (se pkt. 4.8). Dette gælder især i begyndelsen af behandlingen, når det foretages dosisændring samt i forbindelse med brug af alkohol eller beroligende midler (se pkt. 4.4). Patienterne skal informeres om risikoen ved at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

De bivirkninger, der forekom hos patienter i placebokontrollerede studier med tapentadol, var overvejende milde eller moderate. Bivirkninger forekom hyppigst i mave-tarm-kanalen og centralnervesystemet (kvalme, svimmelhed, forstoppelse, hovedpine og døsighed).

I tabellen nedenfor angives bivirkninger, der er påvist i kliniske studier med tapentadol og efter markedsføring. De er opstillet efter klasse og hyppighed.

Hyppighed er defineret som:

* Meget almindelig (≥ 1/10)
* Almindelig (≥ 1/100 til < 1/10)
* Ikke almindelig (≥ 1/1.000 til < 1/100)
* Sjælden (≥ 1/10.000 til < 1/1.000)
* Meget sjælden (< 1/10.000)
* Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Systemorgan-klasse** | **Hyppighed** | | | | |
| Meget almindelig | Almindelig | Ikke almindelig | Sjælden | Meget sjælden |
| Immunsystemet |  |  | Overfølsomhed over for lægemidlet\* |  |  |
| Metabolisme og ernæring |  | Nedsat appetit | Vægttab |  |  |
| Psykiske forstyrrelser |  | Angst, depression, søvnforstyrrelser, nervøsitet, rastløshed | Desorientering, konfusion, agitation, nedsat opfattelsesevne, unormalt drømmemønster, eufori | Lægemiddel-afhængighed, tanke-forstyrrelser | Delirium\*\* |
| Nervesystemet | Svimmelhed, døsighed, hovedpine | Opmærksomheds-forstyrrelser, tremor, ufrivillige muskelsammen-trækninger | Nedsat bevidsthedsniveau, hukommelsessvigt, nedsatte åndsevner, synkope, sedation, balance-forstyrrelser, dysartri, hypæstesi, paræstesi | Kramper, præsynkope, koordinations-problemer |  |
| Øjne |  |  | Synsforstyrrelser |  |  |
| Hjerte |  |  | Øget hjertefrekvens, nedsat hjertefrekvens, palpitationer |  |  |
| Vaskulære sygdomme |  | Rødmen | Blodtryksfald |  |  |
| Luftveje, thorax og mediastinum |  | Dyspnø |  | Respirations-depression |  |
| Mave-tarm-kanalen | Kvalme, obstipation | Opkastning, diarré, dyspepsi | Abdominalgener | Nedsat ventrikel-tømning |  |
| Hud og subkutane væv |  | Pruritus, hyperhidrose, udslæt | Urticaria |  |  |
| Nyrer og urinveje |  |  | Igangsætnings-besvær ved vandladning, pollakisuri |  |  |
| Det reproduktive system og mammae |  |  | Seksuel dysfunktion |  |  |
| Almene symptomer og reaktioner på administrations-stedet |  | Asteni, træthed, fornemmelse af ændret legemstemperatur, tørre slimhinder, ødem | Seponerings-syndrom, utilpashed, irritabilitet | Fornemmelse af beruselse, fornemmelse af afslappethed |  |
| \* Sjældne tilfælde af angioødem, anafylaksi og anafylaktisk shock er rapporteret efter markedsføring. | | | | | |
| \*\* Efter markedsføring er der observeret tilfælde af delirium hos patienter med yderligere risikofaktorer såsom kræft og fremskreden alder. | | | | | |

I kliniske studier, hvor patienterne blev eksponeret for tapentadol i op til 1 år, blev der ikke observeret mange tegn på seponeringssymptomer efter brat afbrydelse af behandlingen, og de få observerede symptomer var generelt af mild karakter. Læger bør dog være på vagt over for seponeringssymptomer (se pkt. 4.2) og behandle patienterne efter anvisningerne, hvis de opstår.

Det er velkendt, at risikoen for selvmordstanker og selvmord er højere hos patienter med kroniske smerter. Derudover er stoffer med udpræget indvirkning på det monoaminerge system, sat i forbindelse med øget risiko for suicidal adfærd hos patienter med depression, især i starten af behandlingen. Data fra kliniske studier med tapentadol og rapporter efter markedsføringen har ikke påvist en øget risiko med tapentadol.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

*Symptomer*

Der er begrænset erfaring med overdosering af tapentadol hos mennesker. Prækliniske data tyder på, at der ved forgiftning med tapentadol må forventes samme symptomer som ved andre centralt virkende analgetika med agonistisk påvirkning af µ‑opioidreceptorer. I princippet omfatter disse symptomer ved klinisk brug især miosis, opkastning, kardiovaskulært kollaps, bevidsthedsforstyrrelser til koma, kramper og respirationsdepression til respirationsstop.

*Behandling*

Ved overdosering skal behandlingen rettes mod symptomerne ved µ-opioidagonisme. Ved mistanke om overdosering af tapentadol skal der først og fremmest genskabes frie luftveje og indledes assisteret eller kontrolleret ventilation.

Rene opioidantagonister, såsom naloxon, fungerer som specifikke antidoter mod respirationsdepression, der skyldes overdosering med opioider. Respirationsdepression efter en overdosis kan vare længere end virkningen af opioidantagonisten. Administration af en opioidantagonist kan dog ikke fungere som substitut for kontinuerlig monitorering af luftveje, åndedræt og kredsløb efter overdosering med et opioid. I tilfælde af suboptimalt eller kortvarigt respons på opioidantagonister bør der suppleres med endnu en dosis antagonist (f.eks. naloxon), som angivet i fremstillerens produktinformation.

Gastrointestinal dekontaminering kan overvejes for at eliminere aktivt stof, som ikke er absorberet. Der kan udføres gastrointestinal dekontaminering med aktivt kul eller ventrikeltømning inden for 2 timer efter indtagelsen. Frie luftveje skal sikres før bestræbelser på gastrointestinal dekontaminering.

**4.10 Udlevering**

A§4 - kopieringspligtigt

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Analgetika, opioider, andre opioider. ATC-kode: N 02 AX 06.

Tapentadol er et stærkt analgetikum med µ-agonistisk opioide egenskaber og hæmmer samtidig genoptagelsen af noradrenalin. Tapentadol har en direkte analgetisk virkning uden omdannelse til en farmakologisk aktiv metabolit.

Tapentadols effekt er påvist i prækliniske modeller med nociceptive, neuropatiske, viscerale og inflammatoriske smerter. Effekten er verificeret i kliniske studier med tapentadol depottabletter anvendt mod ikke-maligne nociceptive og neuropatiske kroniske smertetilstande samt kronisk tumor-relaterede smerter. Studier med smerter pga. osteoartritis og kroniske lændesmerter viste, at analgesien af tapentadol svarede til den virkning, der sås ved sammenligning med et stærkt opioid. I studiet med smertefuld diabetisk perifer neuropati adskilte tapentadol sig fra placebo, som blev anvendt som komparator.

Virkninger på det kardiovaskulære system: I et omfattende studie af QT-intervallet hos mennesker påvirkede gentagne terapeutiske og supraterapeutiske doser af tapentadol ikke QT-intervallet. Tilsvarende udviste tapentadol ingen relevant påvirkning af andre EKG-parametre (hjertefrekvens, PR-interval, QRS-varighed, T-taks- eller U-taksmorfologi).

*Pædiatrisk population*

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med tapentadol i alle undergrupper af den pædiatriske population ved svære, kroniske smerter (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

*Data efter markedsføringen*

Der er udført to studier efter markedsføringen for at beskrive praktisk brug af tapentadol.

Virkningen af tapentadol depottabletter er verificeret i et randomiseret, dobbeltblindt parallelgruppe multicenterstudie med patienter med lændesmerter med en neuropatisk komponent (KF5503/58). Reduktion af gennemsnits-smerteintensitet var den samme i gruppen behandlet med tapentadol og gruppen behandlet med komparator. Sidstnævnte fik en kombination af tapentadol depottabletter og pregabalin tabletter.

I et åbent, randomiseret multicenterstudie med patienter med svære, kroniske lændesmerter med en neuropatisk komponent (KF5503/60), viste tapentadol depottabletter en signifikant reduktion af gennemsnits-smerteintensitet.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

*Absorption*

Den gennemsnitlige absolutte biotilgængelighed for tapentadol efter en enkelt dosis (fastende) er ca. 32 % på grund af omfattende førstepassage-metabolisme. Tapentadols maksimale serumkoncentration blev observeret 3-6 timer efter administration af depottabletterne.

Der sås dosisproportionelle stigninger i AUC efter administration af depottabletterne i hele det terapeutiske dosisområde.

Et studie med gentagne doser og indgift to gange dagligt med 86 mg og 172 mg tapentadol administreret som depottabletter viste, at akkumuleringsratio var ca. 1,5 for det aktive moderstof, hvilket primært bestemmes ud fra dosisintervallet og tapentadols tilsyneladende halveringstid. Tapentadols serumkoncentration når *steady state* på anden dag i behandlingen.

*Fødepåvirkning*

AUC og Cmax blev forøget med henholdsvis 8 % og 18 % ved administration af depottabletter efter et fedt- og kalorieholdigt morgenmåltid. Dette skønnedes at være uden klinisk relevans, da det falder inden for normal inter-individuel variation for tapentadols farmakokinetiske parametre. Tapentadol kan tages alene eller i forbindelse med et måltid.

*Fordeling*

Der er omfattende distribution af tapentadol i kroppen. Efter intravenøs administration er tapentadols fordelingsvolumen (Vz) 540 ± 98 l. Serumproteinbindingen er lav, op til ca. 20 %.

*Biotransformation*

Tapentadol gennemgår omfattende metabolisme hos mennesker. Ca. 97 % af moderstoffet metaboliseres. Tapentadol metaboliseres især ved konjugering med glucuronsyre, så der dannes glucuronider. Efter oral administration af tapentadol udskilles ca. 70 % af dosis i urinen som konjugater (55 % glucuronid og 15 % sulfat). UDP-glucuronyltransferase (UGT) er det primære enzym i glucuronideringen (især isoformerne UGT1A6, UGT1A9 og UGT2B7). I alt 3 % af det aktive stof udskilles uomdannet i urinen. Tapentadol metaboliseres desuden til N-desmethyltapentadol (13 %) af CYP2C9 og CYP2C19 og til hydroxytapentadol (2 %) af CYP2D6, og disse metabolitter metaboliseres yderligere ved konjugering. Metabolisme af det aktive stof ved hjælp af cytochrom P450-systemet er således mindre vigtigt end glucuronidering.

Ingen af metabolitterne bidrager til den analgetiske virkning.

*Elimination*

Tapentadol og dets metabolitter udskilles næsten fuldstændigt (99 %) gennem nyrerne. Den totale clearance efter intravenøs administration er 1530 ± 177 ml/min. Terminal halveringstid er i gennemsnit 5-6 timer efter oral administration.

Særlige populationer

*Ældre*

Der sås samme gennemsnitlige eksponering (AUC) for tapentadol i et studie med ældre (65-78 år) sammenlignet med yngre voksne (19-43 år), hvor Cmax i gennemsnit var 16 % lavere hos de ældre end hos de yngre studiepersoner.

*Nedsat nyrefunktion*

Tapentadol udviste sammenlignelige værdier for AUC og Cmax hos studiepersoner med nedsat nyrefunktion af forskellig grad (fra normal til svært nedsat funktion). I modsætning hertil sås tiltagende eksponering (AUC) for tapentadol-O-glucuronid med tiltagende forværring af nyrefunktionen. Hos studiepersoner med let, moderat og svært nedsat nyrefunktion er tapentadol-O-glucuronids AUC øget med henholdsvis faktor 1,5; 2,5 og 5,5 i forhold til normal nyrefunktion.

*Nedsat leverfunktion*

Administration af tapentadol medførte højere eksponering og serumværdier hos studiepersoner med nedsat leverfunktion sammenlignet med studiepersoner med normal leverfunktion. Forholdet mellem tapentadols farmakokinetiske parametre i grupperne med let og moderat nedsat leverfunktion sammenlignet med gruppen med normal leverfunktion var henholdsvis 1,7 og 4,2 for AUC, henholdsvis 1,4 og 2,5 for Cmax og henholdsvis 1,2 og 1,4 for t½. Dannelse af tapentadol-O-glucuronid skete langsommere hos studiepersoner med nedsat leverfunktion.

*Farmakokinetisk interaktion*

Tapentadol metaboliseres primært ved glucuronidering, og kun en mindre del metaboliseres ved oxidation.

Eftersom glucuronidering er et system med stor kapacitet og lav affinitet, der ikke så let mættes selv ved sygdom, og eftersom terapeutiske koncentrationer af aktive stoffer generelt er langt under de koncentrationer, som kræves til potentiel hæmning af glucuronidering, vil der næppe forekomme klinisk relevante interaktioner på grund af glucuronidering. I en række lægemiddelinteraktionsstudier med paracetamol, naproxen, acetylsalicylsyre og probenecid undersøgtes disse aktive stoffers potentielle påvirkning af tapentadols glucuronidering. Studierne med undersøgelse af de aktive stoffer naproxen (500 mg to gange daglig i 2 dage) og probenecid (500 mg to gange daglig i 2 dage) viste, at tapentadols AUC steg med henholdsvis 17 % og 57 %. Generelt sås ingen klinisk relevante virkninger på tapentadols serumkoncentration i disse studier.

Der er desuden udført interaktionsstudier af tapentadol med metoclopramid og omeprazol for at undersøge disse aktive stoffers potentielle påvirkning af tapentadols absorption. Studierne viste ingen klinisk relevante virkninger på tapentadols serumkoncentration.

I *in vitro*-studier udviste tapentadol ikke potentiale for hæmning eller induktion af cytochrom P450-enzymer. Det er derfor usandsynligt, at der vil forekomme klinisk relevante interaktioner medieret af cytochrom P450-systemet.

Tapentadols binding til plasmaproteiner er lav (ca. 20 %). Sandsynligheden for farmakokinetiske lægemiddelinteraktioner i form af displacering fra stoffets proteinbindingssted er derfor lav.

**5.3** **Non-kliniske sikkerhedsdata**

Tapentadol var ikke genotoksisk i bakterier i Ames’ test. I en *in vitro*-test for kromosom­afvigelser var resultaterne tvetydige, men ved gentagelse af testen var de klart negative. Tapentadol var ikke genotoksisk *in vivo* ved de to endepunkter kromosom­afvigelse og ikke-planlagt DNA-syntese, når stoffet blev testet i op til den maksimale tolererede dosis. Langtids-dyrestudier viste ikke potentielle karcinogene risici relevante for mennesker.

Tapentadol påvirkede ikke fertiliteten hos han- eller hunrotter, men der var nedsat *in-utero* overlevelse ved høje doser. Det vides ikke, om dette var medieret via hannen eller hunnen. Tapentadol viste ingen teratogene virkninger hos rotter og kaniner efter intravenøs og subkutan eksponering. Der blev dog observeret sen udvikling og embryotoksicitet efter administration af doser, der førte til overeksponering (påvirkning af centralnervesystemet relateret til µ-opioider ved doser, der oversteg det terapeutiske interval). Efter intravenøs dosering i rotter sås nedsat in-utero overlevelse. Hos rotter forårsagede tapentadol øget mortalitet hos F1-ungerne, der blev direkte eksponeret via mælken 1-4 dage efter fødslen også ved doser der ikke fremprovokerede maternal toksicitet. Der sås ingen virkninger på det neurologiske adfærdsmønster.

Udskillelse i brystmælk blev undersøgt hos rotteunger, der havde diet hos moderdyr efter administration af tapentadol. Ungerne blev dosisafhængigt eksponeret for tapentadol og tapentadol-O-glucuronid, og det blev konkluderet, at tapentadol udskilles i mælken.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Tabletkerne:

Hypromellose

Mikrokrystallinsk cellulose

Kolloid vandfri silica

Magnesiumstearat

Filmovertræk:

Hypromellose

Lactosemonohydrat

Titandioxid (E 171)

Macrogol

Triacetin

Jernoxid, gul (E 172) *[kun for 100 mg, 150 mg, 200 mg og 250 mg]*

Jernoxid, rød (E 172) *[kun for 150 mg, 200 mg og 250 mg]*

Jernoxid, sort (E 172) *[kun for 250 mg]*

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

3 år

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

**6.5** **Emballagetype og pakningsstørrelser**

Beholder af polyethylen (HDPE) med en børne- og anbrudssikret lukning af polypropylen (PP): 20 *(kun for 50 mg)*, 30, 60 (2 × 30), 100 depottabletter i en æske.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6** **Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

KRKA, d.d., Novo mesto

Šmarješka cesta 6

8501 Novo mesto

Slovenien

**Repræsentant**

KRKA Sverige AB

Göta Ark 175

118 72 Stockholm

Sverige

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

50 mg: 64314

100 mg: 64315

150 mg: 64316

200 mg: 64317

250 mg: 64318

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

6. august 2021

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

17. november 2023